

위암에서 Fascin-1 단백질 발현에 관한 연구

채승완 · 손진희

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 병리과

접 수 : 2006년 1월 25일
게재승인 : 2006년 3월 14일

책임저자 : 손진희
우 110-746 서울시 중로구 평동 108
성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 병리과
전화: 02-2001-2391
Fax: 02-2001-2398
E-mail: jhpath.sohn@samsung.com

*본 연구는 삼성생명과학연구소 연구비(C-A4-318-1)를 지원받아 이루어졌음.

Fascin-1 Protein Expression in Gastric Carcinoma

Seoung Wan Chae and Jin Hee Sohn

Department of Pathology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background : Fascin-1 is a globular cross-linking and actin bundling protein that provides mechanical support to cellular protrusions and cell motility. The expression of fascin in epithelial neoplasms has been recently reported, but its exact mechanism in cancer is unknown. The purpose of this study was to assess the expression of fascin and its relationship with the clinicopathologic parameters and the other tumor markers in gastric carcinoma. **Methods :** Immunohistochemical stainings for fascin, c-erbB-2, p53 and Ki-67 labeling index were performed in 62 gastric carcinoma specimens. **Results :** Fascin-1 protein was not expressed in the normal gastric glandular epithelial cells. It had an expression in 35.5% of the gastric adenocarcinomas. The fascin-1 expression in carcinoma was slightly increased in the well to moderately differentiated tumors compared with the poorly differentiated tumors. The fascin-1 expression was correlated with the c-erbB-2 protein expression. There was no significant correlation with the clinicopathologic factors such as tumor size, nodal metastasis, pathologic stage, p53 protein expression and Ki-67 labeling index. **Conclusions :** This study reveals the possibility that the fascin-1 protein expression in gastric carcinoma may be closely linked with the c-erbB-2 protein expression. However, further study on fascin-1 and c-erbB-2 protein at the cellular level and their clinical relevance is needed.

Key Words : Fascin; c-erbB-2; Gastric carcinoma; Immunohistochemistry

위암은 세계적으로 발생빈도가 감소하는 추세지만, 우리나라에서는 발병률이 가장 높은 악성 종양이며, 암 사망의 주요원인이다.¹ 다른 암종과 마찬가지로 위암 역시 세포 내의 종양유전자와 종양억제유전자들의 복합적 변이에 의해 발생한다. 악성종양이 진행함에 따라, 더 많은 종양과 관련된 유전자의 변이가 발생하고, 암세포의 분화가 나빠지며 주변조직으로 침윤되고 원격 장기로 전이된다. 암세포의 침윤과 전이는 세포외기질을 분해하면서 통과하는 능력에 따라 다르며, 특히 종양세포의 이동은 세포골격계의 변화와 관련이 깊다. 최근 세포 형태를 변화시키며, 세포 이동성을 증가시키는데 관여하는 fascin-1 단백질과 종양의 관련성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.²⁻⁹

Fascin은 액틴세사 다발을 만드는데 관여하는 55 kDa의 단백질로서 현재까지 3가지 아형이 알려져 있다.¹⁰ 먼저 fascin-1은 대부분 척추동물의 뇌, 난소 및 정소에서 특히 높게 발현하고,¹¹ fascin-2는 망막의 시각세포에 존재하며, 이들 세포의 모양을 유지하는 데 관여하는 것으로 알려져 있다.¹² Fascin-3은 정소에서 발견되는데 정확한 발현세포는 아직 알려져 있지 않으며,¹³ 이들

중 fascin-1에 대한 연구가 가장 활발하다.

Fascin-1은 신경세포, 아교세포, 모세혈관 내피세포와 항원제시 가지돌기세포의 세포질에서 높게 발현하지만,¹⁰ 대장,² 위,³ 췌장⁴ 등의 상피세포에서는 발현하지 않는다고 알려져 있다. 반면 유방암,⁶⁻⁸ 폐암,⁹ 췌장암,⁴ 대장암,² 난소암⁵ 등 여러 상피기원 암종에서 fascin-1 단백질 발현 증가가 보고되어 종양의 병태생리학적 변화에 관여할 것으로 생각하고 있다. 하지만 암종에서 fascin-1 단백질이 어떤 기전으로 증가하는지에 대해서는 확실히 알려진 바가 없다.

최근 유방암에서 fascin의 과발현이 세포분화도, 종양의 악성도와 관련이 있다는 보고가 있으며,⁸ 특히 유방암세포주에서 c-erbB-2 단백질의 과발현이 fascin-1 유전자의 전사과정을 활성화시키는 데 관여한다는 연구가 있었다.⁷

본 연구에서는 위암에서 fascin-1 단백질 발현을 면역조직화학적 방법으로 관찰하고, 여러 임상병리학적 자료 및 c-erbB-2 발현과 비교 분석하여 fascin-1 단백질 발현이 인체내 위암 진행과 어떤 관련이 있는지 알아보고자 하였다.

재료와 방법

연구 재료

1996년 1월부터 2000년 12월까지 한림의대 한강성심병원에서 위절제술을 받은 위암 환자들 중 검체의 HE 염색표본을 재검하여 보관 상태가 양호한 62예를 선정하였다.

연구 방법

연구 대상 환자들의 임상기록과 병리보고서 등을 재검토하여 병리학적 소견 및 관련인자들을 조사하였다. 10% 중성 포르말린에 고정 후 헤마톡실린-에오신 염색을 하여 조직학적 진단과 전이된 림프절 수를 세었다. 종양의 종류는 고분화 및 중분화샘암종을 분화된 종양(differentiated carcinoma)으로 분류하고, 저분화샘암종, 미분화암종, 점액암종, 반지세포암종 등을 미분화된 종양(undifferentiated carcinoma)으로 묶어 통계에 이용하였다.¹⁴ 병리학적 종양의 병기분류는 미국암위원회 암병기 지침서¹⁵에 따라 TNM 병기로 분류하였다.

면역조직화학적 염색

각 증례에서 정상조직과 종양부위가 동시에 있으며 종양을 대표하고 보관상태가 좋은 파라핀 포매조직을 4 μm 두께로 박절하여 59°C 보온기에 60분간 처리한 후 자이렌으로 파라핀을 제거하였다. 100%, 95%, 75% 알코올로 순차적으로 각각 3분간 처리하고 증류수로 합수시켰다. 10 mM citrate 완충용액(pH 6.0)으로 5분씩 3회 끓인 다음 이차 증류수로 씻어냈다. 내인성 페록시다아제의 활동을 억제하기 위해 3%의 과산화수소를 투여한 후, 다시 인산완충용액에 10분간 수세하였다. 단백질 차단제(DAKO, Carpinteria, CA, USA)로 처리하여 비특이 결합을 억제한 후 일차 항체들을 처리하였다. 단클론항체인 fascin-1 항체(55K-2 monoclonal antibody, DAKO, Carpinteria, CA, USA)는 4°C에서 하룻밤 동안, 그리고 c-erbB-2 항체(polyclonal antibody, DAKO, Carpinteria, CA, USA), p53 항체(DO7 monoclonal antibody, Novocastra Lab., Newcastle, UK), Ki-67 항체(MIB-1 monoclonal antibody, Zymed Co., South San Francisco, CA, USA)를 각각 1:100으로 희석하여 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 인산완충용액으로 수세한 후 이차 항체(Zymed Co., South San Francisco, CA, USA)와 30분간 반응시킨 후 인산완충용액으로 수세하고 다시 streptavidin과 과산화효소가 결합된 용액(Zymed Co., South San Francisco, CA, USA)에 15분간 반응시켰다. 이후 diaminobenzidine으로 발색시킨 다음 대조염색 후 봉입하였다. 음성 대조군으로는 일차 항체 대신 정상 생쥐혈청을 처리하였다.

면역조직화학적 염색 결과 판정

Fascin-1 단백질의 염색 결과는 세포질의 염색 강도와 염색된 세포수의 면적에 따라 판정하였다. 양성세포가 거의 없는 경우 0, 종양의 20% 이하 부위에서 약양성이거나 중증의 염색강도를 보이는 경우를 1+, 종양세포 50% 이상에서 염색강도가 미약하거나 중증의 양성을 보이거나 20%에서 50%의 종양세포에서 강양성인 경우를 2+, 50%의 종양세포에서 강양성으로 발현하는 경우를 3+로 분류하였다. 그런 다음 0을 음성, 1+를 약양성, 2+와 3+를 강양성으로 나누어 통계처리를 하였다.

c-erbB-2 단백질 발현은 종양세포의 세포막에 염색되는 정도에 따라 다음과 같이 나누었다. 음성 반응을 나타내거나 10% 미만의 암세포에서 약하게 염색되었거나 암세포의 10% 이상에서 염색되었으나 세포막의 일부가 약하게 염색된 경우를 음성, 암세포의 10% 이상에서 세포막의 전체가 중등도로 염색된 경우를 약양성, 암세포의 10% 이상에서 세포막의 전체가 강하게 염색된 경우를 강양성으로 판독하였다. p53 염색은 양성 반응 세포가 10% 이상인 군을 양성, 그 미만인 경우를 음성으로 판정하였다. Ki-67 표지지수는 500개의 세포를 세어 양성세포의 백분율을 산출하였다.

통계방법

통계처리는 Window용 SPSS 13.0 프로그램(SPSS, Chicago, USA)을 사용하여, 각 군에 Pearson χ^2 test, linear-by-linear association 또는 Kruskal Wallis test를 시행하였다. p 값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

임상 및 병리조직학적 소견(Table 1)

전체 62예의 위암 환자의 나이는 32세에서 87세까지 분포하였으며, 평균 58.88±11.10세였다. 종양의 크기는 장축이 0.5 cm에서 16 cm까지 분포하였고, 평균 6.36±3.09 cm였다. 종양 유형은 분화군으로 분류된 고분화와 중중도분화 샘암종은 21예(33.9%)였으며, 각각 6예(9.7%)와 15예(24.2%)였고, 미분화군으로 분류된 암종에는 저분화관상샘암종 및 반지세포암종 40예(64.5%), 점액암종 1예(1.6%)가 포함되었다. T 병기에 따라 분류하면 T1과 T2가 각각 6예(9.7%), 25예(40.3%)였고, T3와 T4가 각각 28예(45.2%), 3예(4.8%)였다. 림프절 전이 여부에 따라 분류하면 림프절 전이가 없는 군이 18예(29.0%), N1이 28예(45.2%), N2가 10예(16.1%), N3가 6예(9.7%)였다. 임상병기에 따라 분류하면 병기 1이 16예(25.8%), 병기 2가 12예(19.4%), 병기 3이 26예(41.9%), 병기 4가 8예(12.9%)였다.

Fascin-1 단백질 발현 양상 및 임상병리학적 인자들과 상관관계

Fascin-1 단백질은 장화생세포, 점액목세포, 위바닥샘세포 등 정상 위점막상피세포에는 전혀 염색되지 않았으며, 점막층 및 위벽에 존재하는 혈관내피세포와 림프절모양 기질에 있는 가지돌기세포의 세포질에 강하게 발현되었다. 그리고 일부 섬유모세포의 세포질에서도 양성반응을 보였다. 하지만 근층의 평활근세포는 음성이었다.

Table 1. Relationship between expression of fascin-1 and clinicopathologic factors in stomach cancers

	Immunoreactivity for fascin-1 protein		
	Negative	Weakly positive	Strongly positive
Age	59.92±11.78	58.50±6.68	56.43±10.85
Size (cm)	6.61±3.3	4.28±1.44	6.5±2.72
Sex			
Male	16 (77.4%)	5 (3.2%)	10 (19.4%)
Female	24 (51.6%)	1 (16.1%)	6 (32.3%)
Differentiation*			
Differentiated	11 (52.4%)	5 (23.8%)	5 (23.8%)
Undifferentiated	29 (70.7%)	1 (2.4%)	11 (26.8%)
Node metastasis			
Negative	13 (72.2%)	1 (5.6%)	4 (22.2%)
Positive	27 (61.4%)	5 (11.4%)	12 (27.3%)
T stage			
T1 & T2	17 (54.8%)	5 (16.1%)	9 (29.0%)
T3 & T4	23 (74.2%)	1 (3.2%)	7 (22.6%)
Stage			
1	11 (68.8%)	1 (6.3%)	4 (25.0%)
2	5 (41.7%)	3 (25.0%)	4 (33.3%)
3	18 (69.2%)	2 (7.7%)	6 (23.1%)
4	6 (75.0%)	0	2 (25.0%)

*p<0.05. Differentiated tumors included those well and moderately tubular types, and undifferentiated tumors included those poorly tubular, mucinous, signet ring cell types.

포는 음성이었다.

위암에서 fascin-1 단백질은 종양의 세포질에 염색되었으며, 특히 세포질의 변연부에 좀 더 강하게 발현되는 양상을 보였다. 위암 62예 중 22예(35.5%)에서 fascin-1 단백질이 양성으로 발현하였다. 이 중 6예(9.7%)는 약양성으로 염색되었고, 16예(25.8%)는 강양성으로 발현되었다. 강양성으로 염색된 증례들은 대부분 미만성으로 염색되었으며, 염색양상은 종양의 부위에 따라 불균질했다(Fig. 1). 종양세포 이외에도 fascin-1 단백질은 종양주변으로 증식된 결합조직에 존재하는 섬유모세포의 세포질에 강하게 발현하였다.

전체적으로 fascin-1은 미분화암종군 보다 분화암종군에서 더 높게 발현하는 경향을 보였다. 하지만 미분화암종에서는 강하게 발현하는 증례가 많았다(Table 1). 그밖에 나이, 성비, 종양의 크기, 종양의 침윤정도, 림프절 전이 유무 및 임상병기 등은 fascin-1 발현과 통계적인 유의성이 없었다(Table 1).

Table 2. Relationship between expressions of fascin-1, c-erbB-2, p53 and Ki-67 proteins in stomach cancers

	Immunoreactivity for fascin-1 protein		
	Negative	Weakly positive	Strongly positive
p53			
Negative	20 (71.4%)	2 (7.1%)	6 (21.4%)
Positive	20 (58.8%)	4 (11.8%)	10 (29.4%)
c-erbB-2*			
Negative	37 (32.2%)	1 (2.2%)	7 (15.6%)
Weakly positive	2 (25.0%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)
Strongly positive	1 (11.1%)	2 (22.2%)	6 (66.7%)
Ki-67 labeling index	26.28±17.08%	34.75±26.71%	30.18±17.74%

*p<0.05.

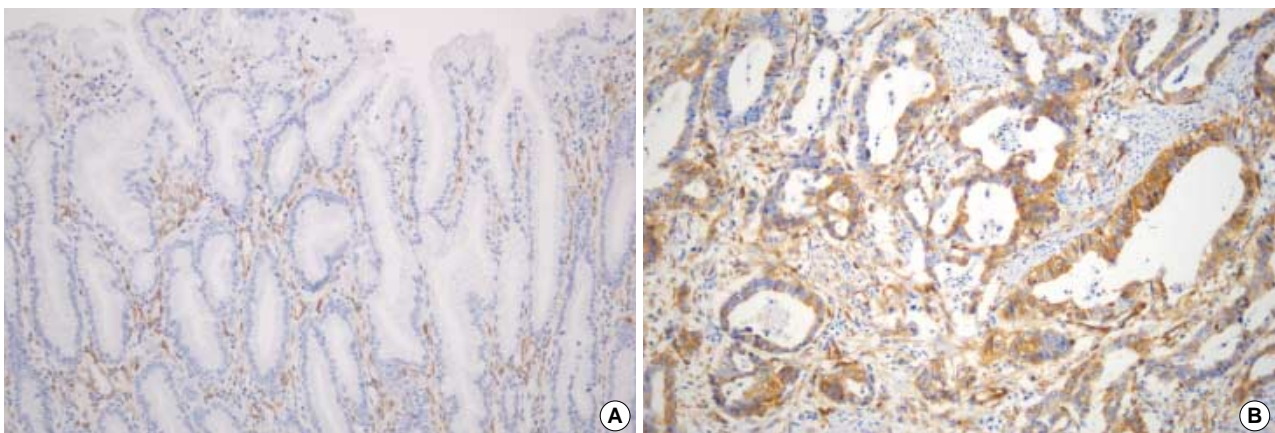


Fig. 1. Immunohistochemical staining patterns for normal gastric mucosa and gastric carcinoma. (A) In the normal gastric mucosa, fascin-1 protein is expressed at endothelial cells and some fibroblasts. No epithelial cell is expressed for fascin-1 protein. (B) Gastric carcinoma cells show heterogeneous cytoplasmic expression of fascin-1 protein.

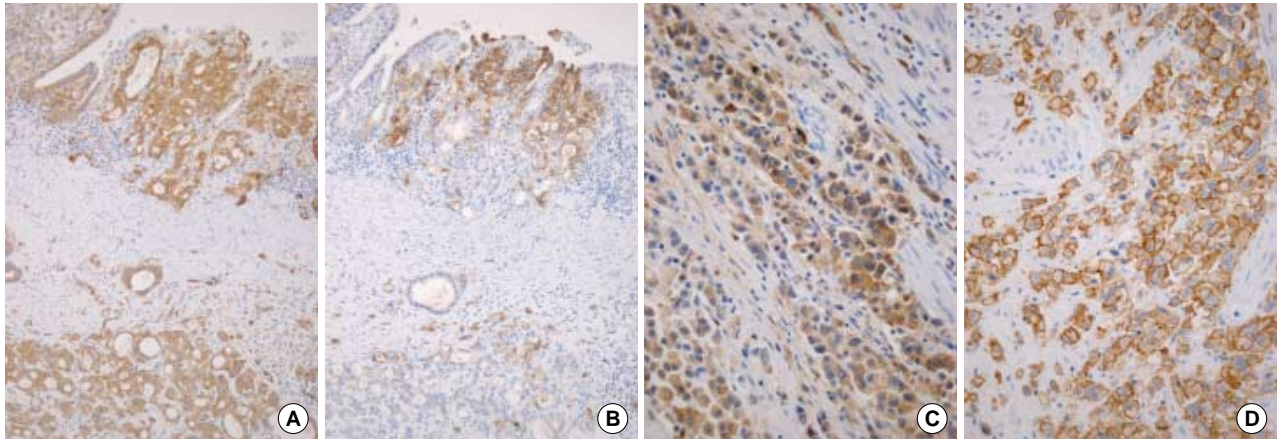


Fig. 2. Representative examples of correlated expression with fascin-1 (A and C) and c-erbB-2 (B and D) proteins in well and poorly differentiated gastric carcinomas.

Fascin-1 단백질과 p53 단백질, c-erbB-2 단백질 및 Ki-67 표지 지수와의 관계 (Table 2)

p53 단백질은 위암 62예 중 34예(54.8%)에서 양성이었으며, 이들 중 fascin-1 단백질이 약양성이거나 강양성인 경우는 12예(41.2%), 음성인 20예(58.8%)였으며, p53 단백질이 음성인 28예(45.2%) 중 fascin-1 단백질이 약양성이거나 강양성인 경우는 8예(28.6%), 음성인 경우는 20예(71.4%)로, fascin-1 단백질이 발현할 때 p53 단백질 발현이 증가하는 양상이었으나 통계학적 의미는 없었다.

c-erbB-2 단백질 발현은 위암 62예 중 17예(27.4%)에서 약양성 혹은 강양성이었으며, 이들 중 fascin-1 단백질 발현이 음성인 경우가 3예(17.6%) 약양성 혹은 강양성인 경우가 14예(82.4%)였다. 그리고 c-erbB-2 단백질 발현이 음성인 45예(72.6%) 중 fascin-1 단백질 발현이 음성인 경우가 37예(82.2%), 약양성이거나 강양성인 경우가 8예(17.8%)로, 위암에서 fascin-1 단백질 발현이 증가할수록 c-erbB-2 단백질 발현은 유의하게 증가하였다 ($p < 0.05$) (Fig. 2).

Ki-67 표지 지수는 fascin-1 단백질 발현이 양성인 경우가 음성인 경우보다 Ki-67 표지 지수가 높은 경향이었으나 통계학적 유의성은 없었다.

고 찰

Fascin-1은 다양한 종류의 세포에 존재한다. 정상세포들 중 fascin-1 단백질은 림프구 및 위장관, 췌장, 관담도 및 피부 혹은 식도의 상피세포에서는 발현하지 않거나 매우 미미하게 발현하지만, 가지돌기세포, 신경아교세포와 혈관내피세포에서 높게 발현하며, 골격근과 평활근세포에도 존재한다고 알려져 있다.^{10,16,17} Fascin-1은 액틴세사의 다발을 만드는 데 관여하는 단백질로, 특

히 액틴 스트레스 섬유가 확장할 때 그리고 세포주름의 가장자리에서 높게 발현한다. 또 생쥐의 배아형성 과정 중에서 세포이동이 활발한 평활근세포와 같은 중간엽과 신경능선 등에서 높게 발현하며, 신경상피를 제외한 상피세포에서는 발현하지 않는다.¹¹

최근 일부 상피성 종양에서 fascin-1 단백질 발현이 알려지면서, 종양세포의 침윤 및 전이와의 관련성에 관한 연구와 종양에서 fascin-1 단백질의 발현기전을 밝히려는 연구가 활발히 진행되고 있다.^{2,6,7} 지금까지 알려진 종양에서 fascin-1 단백질 발현율은 종양의 종류와 발생위치에 따라 매우 다양하다. 종양별로 보고된 fascin-1 단백질 발현율을 살펴보면, Pelosi 등⁹은 폐암 중 편평상피세포암의 98%에서 fascin-1 단백질이 발현하였다고 보고하고 있으며, Hashimoto 등¹⁸도 식도에서 발생한 모든 편평상피세포암에서 약양성 이상으로 발현하였으며, 이 중 50%가 넘는 부위에서 발현된 경우가 95%였다고 한다. 반면 샘암종의 경우 유방암⁸은 16%, 위암³은 25%에서 fascin-1 단백질 발현이 보고되었고, 난소의 원발성 점액상피성 암종¹⁹의 경우 26%에서 발현하였다고 보고되었다. 췌장,⁴ 관담도,⁴ 폐⁹ 등에서 발생한 샘암종의 경우 fascin-1 단백질 발현율이 95%에서 67%로 지금까지 알려진 위암³ 및 유방암⁸의 발현율보다는 높다.

본 연구에서는 62예의 위암을 대상으로 fascin-1 단백질 발현의 양상을 살펴보았는데, 22예(35.5%)에서 약양성 혹은 중증도 이상으로 발현하여, 췌장,⁴ 관담도,⁴ 폐⁹ 등에서 발생한 샘암종의 발현율보다는 낮았으며, Hashimoto 등³이 보고한 위암의 발현율보다 다소 높았다. 현재까지 발표된 샘상피기원 종양들의 보고와 마찬가지로, 위암 주변의 정상 위점막 상피세포에서는 fascin-1 단백질이 전혀 발현하지 않았으며, 혈관내피세포, 섬유모세포, 그리고 림프소절 내의 돌기세포의 세포질에 강하게 발현하였다. 또한 fascin-1 단백질 발현은 미분화암종군에 비해 분화암종군에서 좀 더 발현율이 높았는데, 폐암²⁰의 경우 다형태 부위가 분화부위보다 fascin-1 발현율이 높다는 보고가 있고, 위암³의 경우에는 조직학적 분화도에 따라 fascin-1 발현율에 차이가 있다는

보고도 있다.

본 연구에서도 전체적으로는 분화암종군에서 fascin-1 발현율이 높았지만 미분화암종군 중 11예에서는 강양성으로 발현하였고, 종양 내에서 fascin-1 발현은 대체로 불균질하게 관찰되어 다른 보고들과 비슷하였다.

Fascin-1 단백질의 경우 E-cadherin 혹은 beta-catenin 등 상피접합인자들의 발현과 상호 작용이 있다고 알려져 있으며,²¹ fascin-1 단백질의 발현 증가가 상피접합인자들의 발현율을 낮추고, 이런 현상은 종양세포의 침윤 및 전이와 관련이 있다고 알려져 있다. fascin-1 발현이 종양의 전체적 분화 정도를 결정하는 데 관여하는 것인지, 혹은 종양형성과정 중 일부 종양세포군에서 침윤능력을 증가시키는 데 주로 관여하는 것인지에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다.

본 연구에서 fascin-1 단백질 발현은 위암의 분화도 이외에 종양의 크기, 침윤 정도, 림프절 전이 유무, 임상병기 등 임상병리학적 예후인자들과는 관련성이 없었다. 현재까지 발표된 연구 보고에 따르면 상피성 암종에서 fascin-1 단백질의 발현이 여러 임상 예후인자와 관련이 있으며, 불량예후인자로서 가능성이 제시되고 있다. 특히 폐암,⁹ 식도암,¹⁸ 난소암¹⁵ 및 위암³ 등에서 fascin-1 단백질 발현이 종양의 침윤 정도, 림프절 전이 및 불량생존율 등과 관련 있다고 보고되었다. 하지만 본 연구에서는 종양의 분화도와 관련해서만 fascin-1 단백질 발현의 차이를 보였으며, 기타 임상병리학적 예후인자들과는 관련성이 없었다.

현재 fascin-1 단백질이 종양세포의 원격전이를 더욱 조장하는지를 둘러싸고 논란이 벌어지고 있다. 피부암에서 fascin-1 단백질 발현 양상을 연구한 Goncharuk 등¹⁷은 국소 침윤이 심하지만 원격전이가 드문 피부의 기저세포암에서는 fascin-1 단백질이 강하게 발현하는 반면, 원격전이를 잘하는 흑색종에서는 fascin-1 단백질이 미약하게 발현하는 것을 보고하면서, 피부암의 경우 fascin-1 단백질 발현은 종양세포의 침윤 및 이동과 관련이 있으며, 오히려 fascin-1 단백질 발현의 저하가 세포 간 혹은 세포와 기질 간의 접합에 문제를 일으켜 원격전이를 유발하는 것으로 설명하고 있다. 세포주를 이용한 시험관 실험에서 fascin-1이 종양세포의 이동성을 증가시키는 데 관여한다고 하지만, 종양에서 fascin-1 단백질 발현이 림프절전이 및 원격전이를 유도하는지 그리고 암종의 독립된 예후인자로 이용할 수 있는지를 밝히기 위해서는 많은 증례를 이용한 전향적 연구가 필요하다.

암종에서 fascin-1 발현 증가가 세포성장을 증가시키는지에 대해선 아직 이견이 많다. 즉 대장암세포주에 fascin-1 유전자를 전달감염시키면 세포침윤성 증가와 함께 세포분열증식능이 증가했다는 보고가 있고,² 위암에서 시행한 한 연구에서도 fascin-1 단백질이 발현하는 부위의 Ki-67 표지자수가 fascin-1 단백질이 발현하지 않는 부위보다 더 높아서 fascin-1이 세포증식에도 관여할 것이라는 보고가 있다.³ 하지만 폐암의 경우 다형태 부위가 분화된 암종 부위보다 fascin-1 발현이 높았으나, Ki-67 표지자수는 두 부위 간에 차이가 없다고 보고하였고, Pelosi 등⁹은 폐암

중 편평상피세포암의 경우 관련성이 없었으며, 샘암종의 경우에도 fascin-1 단백질이 높게 발현하는 세포에서는 Ki-67 발현율이 낮았다고 발표하였다.

위암을 이용한 본 연구에서도 fascin-1 단백질 발현이 종양의 세포증식능과 관련이 있는지 알아보려고 하였는데, 세포증식능을 보는 Ki-67 표지자수와 fascin-1 단백질 발현 사이에 관련성은 없었다. 따라서 종양세포에서 fascin-1 단백질과 세포증식에 관련된 기전 및 역할을 이해하기 위해선 분자생물학 수준의 연구를 진행할 필요가 있다.

p53 단백질은 대표적인 종양억제유전자로서 세포주기, 분화 및 세포자멸 등을 조절하며, 위암발생 과정에서 p53 유전자의 변이는 중요한 역할을 한다.²² 즉 p53 유전자에 변이가 일어나면 여러 유전자의 변이가 발생하고 또 무분별한 세포주기의 진행으로 세포의 악성변형이 쉽게 발생한다. 종양에서 p53과 fascin-1 단백질 발현을 관찰한 논문은 많지 않으며 아직까지 서로 관련성이 입증되지 않았다.²⁰ 본 연구에서도 p53과 fascin-1 단백질은 관련성이 없었다.

정상상피세포에서 발현하지 않는 fascin-1 단백질이 일부 상피성 종양에서 증가하는 기전에 대해선 확실히 알려져 있지 않다. 현재까지 알려진 fascin-1 단백질 발현율은 종양의 종류에 따라 매우 다양하다.^{3-6,8,9} 이러한 결과들을 미루어 보면, 종양에서 fascin-1 단백질 발현은 장기에 따라 혹은 종양의 종류에 따라 서로 다른 기전으로 발생할 가능성이 있다. Tao 등²¹은 wnt 신호전달체계의 이상, 즉 beta-catenin의 변이 혹은 APC gene의 불활성화가 종양세포에서 fascin-1의 과발현을 초래한다고 발표하였다. 특히 유방암에서는 호르몬 수용체 발현이 없는 종양에서 fascin-1 단백질이 과발현되며 이는 c-erbB-2 단백질 과발현과 관련이 있다고 한다.^{6,7} c-erbB-2 단백질은 tyrosine kinase 활성도를 나타내는 185 kDa의 세포표면수용체로 상피성장인자 수용체와 구조가 거의 비슷하여 정상세포의 성장과 증식 과정에 관여하며, 액틴세사를 재배열하는 데 핵심적인 신호전달 역할과 종양세포의 이동능력을 조절하는 데 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.²³ 이러한 c-erbB-2는 유방암뿐만 아니라, 여러 종양에서 유전자의 증폭 혹은 조절이상으로 발현이 증가된다고 알려져 있다.²⁴

저자들은 위암에서 fascin-1 단백질의 과발현이 c-erbB-2 단백질과 관련이 있는지 알아보려고 하였는데, c-erbB-2 단백질은 위암 62예 중 17예(27.4%)에서 약양성 혹은 강양성으로 발현하였으며, fascin-1 단백질 발현이 증가할수록 c-erbB-2 단백질 발현이 유의하게 증가하는 상관관계가 있었다. 따라서 유방암에서와 마찬가지로 위암에서도 fascin-1 단백질 발현 증가가 c-erbB-2 신호전달체계와 관련이 있을 것으로 사료되나, 이를 밝히기 위해서는 Grothey 등⁷이 보고했듯이 위암세포주를 이용하여 c-erbB-2가 과발현된 세포주에서 fascin-1의 전사가 증가되었는지, 그리고 fascin-1 유전자의 시발체에 c-erbB-2 혹은 c-erbB-2를 조절하는 물질이 작용하는지를 알아보기 위해 분자생물학적인 수준의 추가 연구가 필요하다.

결론적으로 위암 62예를 대상으로 면역조직화학적 염색법으로 fascin-1 단백질 발현을 분석한 결과 35.5%의 위암에서 fascin-1 단백질 발현을 확인하였으며, 고분화암종군에서 발현이 증가한 경향을 확인하였다. 그러나 종양의 분화도 이외의 임상예후인자들은 관련성을 확인할 수 없었다. 흥미롭게도 유방암에서 fascin-1 단백을 증가시킨다고 알려진 c-erbB-2 단백질 발현과 상관관계가 있었는데, 이들 단백질의 관련성을 확인하기 위해 분자생물적 수준의 연구를 진행할 필요가 있다.

참고문헌

- Headquarters of Korea Central Cancer Registry, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea. Cancer incidences in Korea 1999-2001. 2005.
- Jawhari AU, Buda A, Jenkins M, *et al.* Fascin, an actin-bundling protein, modulates colonic epithelial cell invasiveness and differentiation in vitro. *Am J Pathol* 2003; 162: 69-80.
- Hashimoto Y, Shimada Y, Kawamura J, Yamasaki S, Imamura M. The prognostic relevance of fascin expression in human gastric carcinoma. *Oncology* 2004; 67: 262-70.
- Swierczynski SL, Maitra A, Abraham SC, *et al.* Analysis of novel tumor markers in pancreatic and biliary carcinomas using tissue microarrays. *Hum Pathol* 2004; 35: 357-66.
- Cho EY, Choi Y, Chae SW, *et al.* Expression of actin-bundling protein fascin and its relationship with altered E-cadherin and beta-catenin expressions in ovarian serous neoplasms. *Korean J Pathol* 2005; 39: 258-64.
- Grothey A, Hashizume R, Sahin AA, McCrea PD. Fascin, an actin-bundling protein associated with cell motility, is upregulated in hormone receptor negative breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 83: 870-3.
- Grothey A, Hashizume R, Ji H, *et al.* C-erbB-2/HER-2 upregulates fascin, an actin-bundling protein associated with cell motility, in human breast cancer cell lines. *Oncogene* 2000; 19: 4864-75.
- Yoder BJ, Tso E, Skacel M, *et al.* The expression of fascin, an actin-bundling motility protein, correlates with hormone receptor-negative breast cancer and a more aggressive clinical course. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 186-92.
- Pelosi G, Pastorino U, Pasini F, *et al.* Independent prognostic value of fascin immunoreactivity in stage I nonsmall cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 537-47.
- Kureishy N, Sapountzi V, Prag S, Anilkumar N, Adams JC. Fascins, and their roles in cell structure and function. *Bioessays* 2002; 24: 350-61.
- De Arcangelis A, Georges-Labouesse E, Adams JC. Expression of fascin-1, the gene encoding the actin-bundling protein fascin-1, during mouse embryogenesis. *Gene Expr Patterns* 2004; 4: 637-43.
- Wada Y, Abe T, Takeshita T, Sato H, Yanashima K, Tamai M. Mutation of human retinal fascin gene (FSCN2) causes autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2395-400.
- Tubb B, Mulholland DJ, Vogl W, *et al.* Testis fascin (FSCN3): a novel paralog of the actin-bundling protein fascin expressed specifically in the elongate spermatid head. *Exp Cell Res* 2002; 275: 92-109.
- Mizoshita T, Tsukamoto T, Inada K, *et al.* Immunohistochemically detectable Cdx2 is present in intestinal phenotypic elements in early gastric cancers of both differentiated and undifferentiated types, with no correlation to non-neoplastic surrounding mucosa. *Pathol Int* 2004; 54: 392-400.
- American Joint Committee of Cancer. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002; 99-106.
- Adams JC. Fascin protrusions in cell interactions. *Trends Cardiovasc Med* 2004; 14: 221-6.
- Goncharuk VN, Ross JS, Carlson JA. Actin-binding protein fascin expression in skin neoplasia. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 430-8.
- Hashimoto Y, Ito T, Inoue H, *et al.* Prognostic significance of fascin overexpression in human esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2597-605.
- Cao D, Ji H, Ronnett BM. Expression of mesothelin, fascin, and prostate stem cell antigen in primary ovarian mucinous tumors and their utility in differentiating primary ovarian mucinous tumors from metastatic pancreatic mucinous carcinomas in the ovary. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 67-72.
- Pelosi G, Frassetto F, Nappi O, *et al.* Pleomorphic carcinomas of the lung show a selective distribution of gene products involved in cell differentiation, cell cycle control, tumor growth, and tumor cell motility: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 31 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1203-15.
- Tao YS, Edwards RA, Tubb B, Wang S, Bryan J, McCrea PD. beta-Catenin associates with the actin-bundling protein fascin in a non-cadherin complex. *J Cell Biol* 1996; 134: 1271-81.
- Pinto-de-Sousa J, Silva F, David L, *et al.* Clinicopathological significance and survival influence of p53 protein expression in gastric carcinoma. *Histopathology* 2004; 44: 323-31.
- Feldner JC, Brandt BH. Cancer cell motility--on the road from c-erbB-2 receptor steered signaling to actin reorganization. *Exp Cell Res* 2002; 272: 93-108.
- Menard S, Casalini P, Campiglio M, Pupa SM, Tagliabue E. Role of HER2/neu in tumor progression and therapy. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2965-78.